



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD
ARTERIAL PERIFÉRICA: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

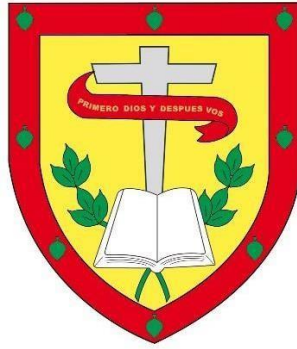
AUTOR: KAREN DAYANARA CARRIÓN JARAMILLO

DIRECTOR: DRA. ANDREA CATALINA OCHOA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD
ARTERIAL PERIFÉRICA: UNAREVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: KAREN DAYANARA CARRIÓN JARAMILLO

DIRECTOR: DRA. ANDREA CATALINA OCHOA

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Karen Dayanara Carrión Jaramillo portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º 0704410695. Declaro ser el autor de la obra: “Actualización en el manejo de la enfermedad arterial periférica: Una revisión bibliográfica”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 04 marzo 2024

F:

Karen Dayanara Carrión Jaramillo

C.I. 0704410695

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado " Actualización en el manejo de la enfermedad arterial periférica: Una revisión bibliográfica " realizado por Karen Dayanara Carrión JramilloDel Autor con documento de identidad No. 0704410695, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 04 marzo 2024

F:

Dra. Andrea Ochoa

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A mis amados padres, Julia Esperanza Jaramillo Carrión y Alfonso Iván Carrión Carrión,

Este logro no es solo mío, sino un testimonio del amor, sacrificio y apoyo incansable que ustedes han brindado a lo largo de mi travesía en la carrera de Medicina. Vuestra presencia, aunque físicamente lejana, ha sido mi fuerza motriz, inspirándome a alcanzar cada hito académico.

Madre, tu ternura y paciencia me han guiado como un faro en las noches oscuras de la educación médica. Padre, tu sabiduría y determinación han sido un ejemplo constante de perseverancia. Ambos, con amor infinito, han sostenido mis sueños y han compartido las cargas del camino.

Este trabajo no solo representa el fin de una etapa académica, sino la culminación de los valores que me inculcaron. Cada diagnóstico, cada tratamiento propuesto, lleva consigo la impronta de su guía y enseñanzas. Hoy, me convierto en médico no solo por mi dedicación, sino por la dedicación que ustedes depositaron en mí.

Con profundo agradecimiento y amor

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a todas las personas que contribuyeron de manera significativa a la realización de este trabajo de titulación. Sin embargo, hay dos personas a las que debo dedicar un reconocimiento especial: mi madre, Julia Esperanza Jaramillo Carrión, y mi padre, Alfonso Iván Carrión Carrión.

Su apoyo incondicional ha sido el faro que me guió a lo largo de este arduo viaje académico. A pesar de la distancia física que nos separaba, su presencia se hizo sentir en cada desafío que enfrenté. Su aliento, amor y sabios consejos fueron el impulso que necesitaba para superar obstáculos y alcanzar metas.

A ustedes, mis queridos padres, les debo no solo el logro de este título, sino también la formación de los cimientos de mi carácter y determinación. Este trabajo de titulación es tanto suyo como mío, ya que cada página escrita lleva impresa la influencia positiva que han tenido en mi vida.

Gracias, mamá y papá, por ser mis pilares inquebrantables, mis guías constantes y mis mayores admiradores. Este logro no sería posible sin ustedes. Les dedico con todo mi amor y gratitud este trabajo de titulación.

Con amor y agradecimiento eterno

RESUMEN

Introducción: La enfermedad arterial periférica (EAP) corresponde a una patología donde se evidencia una reducción significativa del flujo continuo arterial consecuencia de un proceso obstructivo o estrechamiento de las arterias de los miembros, la misma en la que a medida que pasan los años reflejan estadísticas de incidencia y prevalencia en aumento, acompañadas de dos factores, el envejecimiento de la población y el incremento de la prevalencia de diabetes. Durante los últimos años se han realizado investigaciones sobre posibles alternativas terapéuticas como angiogénesis a partir de nanopartículas, braquiterapia intravascular y aterectomía más terapia anti estenótica, en comparación con medidas convencionales ya conocidas.

Materiales y métodos: resulta importante analizar la evidencia actual a través de una revisión bibliográfica y el análisis de estudios clínicos en animales y humanos recolectados más recientemente en bases de datos como Pubmed, Springer, Cochrane y Web of Science. Con la meta de recopilar información valiosa que nos ayude a el análisis en conjunto de actualización en las nuevas alternativas como tratamiento de la enfermedad arterial periférica.

Conclusión: las nuevas medidas terapéuticas por distintas y actuales vías incluyendo células mononucleares autólogas, factores de crecimiento, terapias génicas guiadas por nanopartículas y células madre son alternativas seguras en las que se ha demostrado procesos moleculares óptimos como la regeneración celular, restauración circulatoria y angiogénesis

Palabras clave: actualización, aterectomía, braquiterapia, enfermedad arterial periférica, terapia génica.

ABSTRACT

Introduction: Peripheral arterial disease (PAD) is a pathology characterized by a substantial reduction in continuous arterial flow due to obstructive processes or narrowing of the arteries in the extremities. Over time, statistics show increasing incidence and prevalence rates, accompanied by two factors: the aging of the population and the rising prevalence of diabetes. In recent years, research has focused on potential therapeutic alternatives, including angiogenesis using nanoparticles, intravascular brachytherapy, and atherectomy combined with anti-stenotic therapy, compared to conventional measures already known.

Materials and Methods: It is essential to analyze current evidence through a literature review, and the analysis of clinical studies in animals and humans collected more recently in databases such as PubMed, Springer, Cochrane, and Web of Science. The objective is to gather valuable information that facilitates a comprehensive analysis of new alternatives for treating peripheral arterial disease.

Conclusion: The new therapeutic measures through various current approaches, including autologous mononuclear cells, growth factors, nanoparticle-guided gene therapies, and stem cells, are safe alternatives in which optimal molecular processes such as cellular regeneration, circulatory restoration, and angiogenesis have been demonstrated.

Keywords: update, atherectomy, brachytherapy, peripheral arterial disease, gene therapy.

ÍNDICE

CONTENIDO

RESUMEN.....	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN.....	10
MÉTODOLOGÍA.....	11
DESARROLLO DEL TRABAJO.....	12
1.1. FISIOPATOLOGÍA	12
1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	13
1.3. EVALUACIÓN.....	13
1.4. ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA	14
1.4.1 Células mononucleares autólogas.....	14
1.4.2 Terapia génica guiada por nanopartículas.....	15
1.4.3 Factores de crecimiento	17
1.5. RESULTADOS	19
1.6. DISCUSIÓN.....	23
1.7. CONCLUSIÓN	25
BIBLIOGRAFÍA	26
GLOSARIO	30

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Arterial Periférica (EAP) es una afección crónica que afecta a una gran cantidad de personas en todo el mundo, y su manejo continúa siendo un desafío. A medida que avanza la investigación médica, se ha demostrado que las terapias de angiogénesis basadas en nanopartículas tienen un potencial prometedor en el manejo de la EAP. Estas terapias pueden estimular el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en las áreas afectadas, mejorando así la perfusión sanguínea y promoviendo la regeneración de los tejidos dañados (1).

La EAP corresponde del 3 al 12% de prevalencia a nivel mundial. Bajo un estudio realizado en Cuba durante el periodo 2019-2020 con una muestra de 488 pacientes, se logró determinar que las amputaciones de origen no traumático han ido incrementando hasta un 5% como consecuencia de la EAP, relacionada a la diabetes tipo 2 como principal causa, con el 60%, seguida de la aterosclerosis obliterante con el 35% y obteniendo como consecuencia amputaciones mayores de miembros inferiores (1,2).

La estadística de los pacientes que son sometidos a amputaciones en el territorio occidental asciende anualmente principalmente por la longevidad a la que con los años nos enfrentamos, siendo vulnerables a comorbilidades y deficiencias (3).

El manejo ya conocido de la EAP implica el uso de terapias médicas para abordar los factores de riesgo, aliviar el dolor y tratar las infecciones, así como la realización de intervenciones quirúrgicas y procedimientos endovasculares para aliviar la obstrucción en los vasos sanguíneos. Sin embargo, en muchos casos, estas opciones no son viables consecuencia de comorbilidades existentes en los pacientes y la dificultad presentada en su sistema vascular, que se ve afectado por una enfermedad extensa, difusa y distal. Esto puede dar lugar a la necesidad de recurrir a la amputación de la extremidad isquémica (4).

Esta revisión bibliográfica narrativa tiene como objetivo abordar la necesidad de una actualización en el manejo de la EAP, enfocándose en las nuevas terapias de angiogénesis a partir de nanopartículas. La evidencia recopilada a través de esta revisión proporcionará una base sólida para futuras investigaciones y contribuirá al desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas y personalizadas en el manejo de la EAP.

MÉTODOLÓGÍA

Este estudio corresponde a una revisión bibliográfica narrativa documental que tiene como objetivo abordar la actualización en el manejo de la Enfermedad Arterial Periférica (EAP) a través de nuevas terapias de angiogénesis basadas en nanopartículas. Se seleccionaron estudios publicados con relevancia clínica en idioma inglés o español, que se centren en el uso de nanopartículas para la angiogénesis en la EAP. Se dio prioridad a investigaciones originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínico que poseían investigaciones en humanos o animales que reprodujeron avances y actualizaciones de la aplicación de terapia génica como manejo de la EAP. La estrategia de búsqueda se basó en palabras clave y términos de búsqueda adaptados al tema, utilizando vocabularios controlados como MeSH y/o DeCS. Se emplearon operadores booleanos (AND, OR, NOT) para combinar los términos de búsqueda y se utilizaron bases de datos relevantes, como PubMed, Springer, Cochrane y Web of Science. Se excluyeron artículos que no estuvieron directamente relacionados con el uso de nanopartículas para angiogénesis en el tratamiento de la enfermedad vascular periférica y que no proporcionaban información relevante para los objetivos específicos de esta revisión. Los estudios seleccionados se analizaron críticamente, resumiendo los hallazgos clave y la relevancia de los resultados en el contexto de las nuevas terapias de angiogénesis basadas en nanopartículas para la EAP.

DESARROLLO DEL TRABAJO

1.1. FISIOPATOLOGÍA

Cuando hablamos de enfermedad vascular periférica establecemos su inicio a partir de evolución de la enfermedad aterosclerótica que encamina a alteraciones vasculares de bajo y gran calibre. Es característico de la enfermedad afectar a los lechos vasculares de los miembros inferiores, comenzando desde las arterias más representativas, aorta abdominal y arterias ilíacas (1).

El exceso de lípidos y fibrosis presente en la luz vascular tienen como consecuencia la disminución del diámetro permeable donde interviene el tránsito venoso y se convierte en insuficiente. Entender este proceso nos ayuda a establecer factores que intervienen en esta enfermedad como desencadenantes, como lo son los trastornos del endotelio, dislipidemias, inflamación aguda y crónica y estilo de vida (1).

El endotelio se describe como un intermediario entre la sangre y los tejidos, así mismo tiene como objetivo la regulación y perfusión adecuada a través de características propias como elasticidad y contracción parcial y continua hacia los distintos órganos. Al intervenir procesos en los que se ve afectada la integridad del endotelio se pierden procesos fisiológicos como la salida de óxido nítrico, alterando la función antiinflamatoria y vasodilatadora del mismo (5).

De esta manera mientras existe un proceso inflamatorio el endotelio evidencia una acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que trae consigo la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1, adhesinas) mediante sus células endoteliales, esto provoca la unión de leucocitos y por consiguiente la acumulación de células inflamatorias, los leucocitos adheridos producen enzimas proteolíticas y una cantidad significativa de factores de crecimiento peptídicos y citoquinas que reducen el nivel proteínico de la matriz y promueven las células endoteliales, musculares y macrófagos (5,6).

En escala, el calcio procede a ocupar gran parte del espacio en el ateroma formado anteriormente, causando así una reducción y estrechez progresiva con predicciones isquémicas e insuficiencia (6,7).

La placa aterosclerótica formada va aumentando su contenido de manera progresiva dentro de la luz vascular, esto a su vez induce a la estenosis y expansión del vaso en una búsqueda desesperada para incrementar la perfusión del órgano diana. Una vez que se ha incrementado la luz del vaso, el ateroma sigue creciendo y ocupando espacio significativo

lo que obliga al desarrollo de lechos colaterales como medida de preservación sanguínea y perfusión distal, sin embargo, estas no abastecerán completamente el tejido involucrado, que terminará su desenlace en isquemia crítica de las extremidades (7-9).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Estudios estadísticos realizados demostraron que la prevalencia global de la EVP es del 5,6% en el año 2015, se estima que la tasa fue significativa con un aproximado de 236 millones de habitantes en todo el mundo. Esta cifra su mayor distribución en países bajos con 7,4%, sin embargo, en consideración del tamaño poblacional, se reflejó una mayoría (72,9%) en aquellos países con bajos ingresos. En los Estados Unidos mediante el estudio NHANES, basado en el índice tobillo/brazo $<0,9$ bajo edades que rodean lo 40, más del 90% de pacientes diagnosticados con EAP tenían entre 1 y más factores de riesgo cardiovascular (6,10).

1.3. EVALUACIÓN

Para establecer un diagnóstico de EVP se debe basar en principios fundamentales del paciente como los antecedentes y factores de riesgo que el mismo posea, entre los cuales destacan con importancia algunos como tabaquismo activo, diabetes, hipertensión y obesidad, todo esto sumado a la clínica presente. La característica que debe evaluarse de manera rigurosa es la claudicación intermitente, ya que debe diferenciarse y descartar a su vez alternativas como afecciones neurológicas, a nivel vascular y musculoesquelético (11).

En el examen físico del paciente podremos encontrar una piel lúcida con destellos, signos de isquemia como palidez, rubor y presencia de soplos en los principales vasos según la región, hay que tener en cuenta que en estadios avanzados de la enfermedad podemos encontrar ulceraciones representativas (11).

El índice tobillo brazo (ITB) es una prueba no invasiva en la cual se optiene midiendo la relación presiones tanto sistólica del tobillo y sistólica braquial, teniendo como punto referencial un valor fisiológico de entre 0.9 y 1.2, cuyos valores menores a este rango representarían una isquemia (12).

Dentro de los exámenes diagnósticos la ecografía dúplex resulta ser una medida segura y rentable para determinar la localización de la isquemia, gravedad hemodinámica y las cualidades de la placa, por otro lado, tenemos a la angiografía por resonancia magnética (ARM) o angiografía por tomografía computarizada (ATC) nos brindarán imágenes con

mayor calidad que permiten identificar vasos de menor calibre que las otras imágenes no revelarían a simple vista, convirtiéndose en una prueba con una sensibilidad de hasta el 90% y una especificidad del 97% (13,14)

1.4. ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

Gracias a años de estudios y avances en medicina regenerativa se ha podido marcar un margen claro de nuevas alternativas entrelazados a los conocimientos de biología molecular, potencialidad de células madres, embrionarias y derivados, así como su capacidad magnífica de conversión y adaptación a diferentes tejidos humanos (15).

1.4.1 Células mononucleares autólogas

Actualmente ya es conocida la capacidad que posee un organismo del desarrollo natural de una circulación accesoria, lo que resulta en una excelente respuesta frente a las enfermedades oclusivas, así también como determinante de riesgo de isquemia hacia los distintos tejidos. La alternativa de neovascularización muscular de la isquemia presente se vuelve prometedora hacia la necesidad de preservar la integridad y funcionalidad de los tejidos involucrados, resultando así una base sólida para el continuo estudio de actualizaciones en el tratamiento de la EVP (15, 16).

Frente al descubrimiento de células progenitoras inductoras y regeneradoras de tejidos isquémicos en sangre humana, es posible establecer su capacidad en la angiogénesis a partir de la diferenciación en células endoteliales, restaurando la estructura capilar y aportando factores angiogénicos (17).

Diferentes ensayos clínicos incorporados en los más recientes estudios de la EVP han demostrado el beneficio en el trasplante autólogo de células mononucleares de la médula ósea en miembros isquémicos (18,19).

En un estudio de Feito T. et al (16) donde se contaba con una muestra de 52 pacientes con diagnósticos de EVP de miembros inferiores, tratados con la integración de células monoclonales de logró determinar que el 50% de pacientes que encontraban en un estadio II en referencia a la escala Fontaine, así como el resto entre los estadios III Y VI, mejoraron significativamente después del procedimiento, en el que la mayoría estadísticamente se hallaban en un estado de claudicación con un 57,1% frente a un 10,2% no claudicó a los 6 meses.

Artaza. et al(20) demostraron bajo el análisis de sus resultados en una muestra con 398 pacientes ubicados en el estadio II b según Fontaine, que fue posible registrar una mejoría posterior a los 8 meses de tratamiento, con cambios específicos en la distancia de claudicación, con una media de 100 metros, que a su vez involucro relaciones como aumento en las presiones del miembro afectado y el contra sano.

Hernandez et al (21)., nos describe un estudio realizado en Cuba, con una muestra de 529 pacientes, los mismos que se sometieron a tratamiento dirigido con células mononucleares de sangre periférica, implantados a nivel muscular según el miembro con mayor afección. Todos presentaron una mejoría de casi el 95% en factores determinantes como distancia recorrida sin claudicación y en los índice tobillo-brazo (ITB). Así mismo se revelo en un estudio en Pinar del Rio fueron registrados resultados favorecedores en cuanto a la necesidad de amputación la misma que fue evitada en el 68% de los que el 85% se le adicionó mejor respuesta con disminución del dolor y ausencia total del mismo en el 75%.

1.4.2 Terapia génica guiada por nanopartículas

La angiogénesis terapéutica, que busca restablecer el flujo sanguíneo en tejidos isquémicos mediante la formación de nuevos vasos sanguíneos y arterias, ha sido objeto de numerosas investigaciones. Entre muchos factores de crecimiento prometedores, la secretoneurina (SN) ha demostrado su capacidad para actuar como factor angiogénico en un ensayo de neovascularización de córnea de ratón (18,19). Además, se generó un vector de terapia de plásmido SN y mostró la inducción de angiogénesis, arteriogénesis y vasculogénesis en el modelo de isquemia de la extremidad trasera del ratón (19,20) .

En el estudio de Karin Albrecht et al (26)., indicaron que la terapia utilizando nanopartículas CS-TGA-MNA que contienen el derivado de secretoneurina SN4C, logra restaurar el flujo sanguíneo en tan solo una semana y mejora de manera significativa los resultados clínicos en un modelo de ratón con isquemia en las extremidades traseras, esto indica que es crucial restaurar la circulación sanguínea lo más pronto posible para preservar la extremidad. Por lo tanto, esta innovadora estrategia terapéutica presenta una potencial alternativa a la terapia génica en el tratamiento de la EAP.

El mecanismo de acción de la SN en las células endoteliales ha sido reportado en estudios previos. Se ha observado que la SN puede activar la enzima Óxido Nítrico Sintasa (NOS) en las células endoteliales. La NOS es una molécula crucial en la señalización celular, que

ayuda a modular el tono vascular y participa en la angiogénesis, es decir, en la formación de nuevos vasos sanguíneos (25). Además, se ha demostrado que la SN induce la regulación positiva del factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas B (PDGF-B) en las células endoteliales. El bFGF se encuentra presente en las membranas basales y en la matriz extracelular subendotelial de los vasos sanguíneos, lo cual desempeña un papel en la formación de nuevos vasos sanguíneos (24-26).

Por su parte, el PDGF-B es uno de los numerosos factores de crecimiento que regulan el crecimiento y la división celular, y juega un papel importante en la formación y crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de tejido vascular preexistente, hay que tener en cuenta que el valor terapéutico que se le atribuiría a estas nanopartículas se podría resaltar de mejor manera indagando detalladamente los cambios provocados a nivel histológico de los músculos isquémicos a partir de la aplicación para angiogénesis (24). En un estudio llevado a cabo por Byeongsu-kwon et al (29) ., se investigaron los efectos de las nanopartículas de Terapia génica por vector soluble (PVAX) en la migración y la formación de nuevos vasos sanguíneos en células endoteliales. Además, se evaluó el potencial de estas nanopartículas, sensibles a la oxidación, como agentes terapéuticos para tratar lesiones isquémicas utilizando un modelo de ratón con isquemia en las extremidades posteriores en donde se observó que estas nanopartículas incrementaron de manera significativa la expresión de factores angiogénicos, como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y molécula de adhesión plaquetaria endotelial-1 (PECAM- 1), y mejoraron la circulación sanguínea en los tejidos isquémicos. Además, mediante análisis histológicos se comprobó que las nanopartículas de PVAX presentan una excelente biocompatibilidad en los tejidos musculares, promoviendo la angiogénesis y la reparación muscular.

Gracias a su actividad antioxidante y antiinflamatoria inherente, así como a su capacidad de respuesta al H₂O₂ estas exhiben un enorme potencial terapéutico para enfermedades isquémicas como la EAP. La sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que se evidencia en las piernas isquémicas de los pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) desencadena estrés oxidativo, lo que contribuye a la inflamación. Se ha identificado que niveles elevados de ROS en el tejido muscular de la pierna de los pacientes con EAP desempeñan un papel clave en el inicio y progresión de la enfermedad (26).

Estudios recientes demostraron que el daño oxidativo inducido por ROS aumenta en las fibras musculares del gastrocnemio en pacientes con enfermedad arterial periférica, y la degeneración de estas fibras es una consecuencia directa de la acumulación de estrés oxidativo. Aunque aún no se ha establecido completamente la relación precisa entre el estrés oxidativo y la EAP, abordar la reducción del estrés provocado por ROS se perfila como una estrategia prometedora para tratar la EAP (27-29) .

En consecuencia, la angiogénesis terapéutica, que implica el uso de inductores de angiogénesis o factores de crecimiento, se posiciona como una estrategia prometedora para restablecer el flujo sanguíneo y representa la mejor opción de tratamiento para pacientes con EAP que presentan isquemia crítica en las extremidades y no son candidatos para intervenciones quirúrgicas, como la transluminal percutánea, angioplastia o cirugía de derivación (28,29) .

1.4.3 Factores de crecimiento

Los "factores de crecimiento" son sustancias endógenas que estimulan la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) en la enfermedad arterial periférica (EAP). Estos factores de crecimiento tienen un papel relevante en la promoción de la angiogénesis en personas con EAP (29,30) .

- Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, isoformas: VEGF-A a -E).
- Factores de crecimiento placentario (PLGF, isoformas: PLGF-1 y -2).
- Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, isoformas: 23 clases FGF-1 a FGF-23).
- Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, isoformas HGF/NK1 y HGF/ NK2).
- Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, isoformas: PDGF-A hasta - D; 5 homo/heterodímeros: PDGF-AA, -AB, -BB, -CC y -DD).
- Angiopoyetina (Ang, isoformas: Ang-1, -2, -3 y -4).
- Eritropoyetina (EPO)

Aunque no se comprenden completamente los mecanismos de acción, se ha establecido que los factores de crecimiento desempeñan un papel esencial en la regulación de los procesos celulares en la EAP. Al unirse a receptores específicos, estimulan el crecimiento, la proliferación y la maduración celular, promoviendo así la angiogénesis terapéutica y el suministro de sangre a los tejidos distales. Esto conlleva una mejora de los síntomas y una reducción del riesgo de amputación en pacientes con EAP (30,31) .

Los resultados de la revisión de seis ensayos aleatorios con más de 300 participantes (principalmente en pacientes con isquemia crítica de las extremidades), que se completaron antes de 2015 realizada por Gorennoi V. indican que el uso de los factores de crecimiento FGF, HGF o VEGF no está respaldado en pacientes con EAP en las extremidades inferiores para prevenir muertes o amputaciones mayores, ni para mejorar la capacidad de caminar. Sin embargo, se observó que los factores de crecimiento pueden tener efectos positivos en medidas hemodinámicas y reducción de la tasa de amputaciones (31) .

1.5. RESULTADOS

Tabla 1. "Efectividad de las Células Mononucleares Autólogas en la Regeneración Vascular: Resultados Clave en la Enfermedad Arterial Periférica"

Autor/Estudio	Tipo de Estudio	Número de Pacientes	Estadio de la Enfermedad (Según Fontaine)	Resultados Principales
Criqui et al. (15); Arango et al. (17); Gamaliel et al. (18); Han et al. (19)	Revisión	-	-	Se destaca la capacidad de las células mononucleares autólogas en neovascularización muscular, mejorando la respuesta frente a enfermedades oclusivas.
Feito et al. (16)	Ensayo Clínico	52	II a VI	Mejora significativa en el 50% de los pacientes, especialmente en estadios II y III-VI de la escala Fontaine. Reducción de la claudicación al 10,2% a los 6 meses.
Artaza et al. (20)	Ensayo Clínico	398	II b	Mejora registrada a los 8 meses, con cambios específicos en la distancia de claudicación y aumento en las presiones del miembro afectado.
Hernandez et al. (21)	Estudio Clínico	529	-	Mejora del 95% en factores determinantes como distancia recorrida sin claudicación e índice tobillo-brazo (ITB). Evitación de la amputación en el 68% de los casos en Pinar del Río.

Elaborado por: Carrión K, Ochoa A.

Tabla 2: “Potencial terapéutico de la terapia génica guiada por nanopartículas en la regeneración vascular”

Autor/Estudio	Tipo de Estudio	Modelo/Ensayo	Resultados Principales
Schgoer et al. (24); Theurl et al. (25)	Revisión	-	La angiogénesis terapéutica, enfocada en restablecer el flujo sanguíneo en tejidos isquémicos mediante la formación de nuevos vasos sanguíneos y arterias, ha sido ampliamente investigada. La secretoneurina (SN) ha demostrado ser un factor angiogénico prometedor, induciendo angiogénesis, y vasculogénesis en modelos de isquemia de extremidades traseras de ratones
Karin Albrecht et al. (26)	Estudio Clínico	Ratones	La terapia con nanopartículas CS-TGA-MNA que contiene SN4C logra restaurar el flujo sanguíneo en una semana, mejorando significativamente los resultados clínicos en un modelo de ratón con isquemia en extremidades traseras. Se destaca la importancia de restaurar la circulación sanguínea rápidamente para preservar la extremidad. Esta estrategia se posiciona como una alternativa prometedora a la terapia génica convencional en el tratamiento de la EAP.
Byeongsu-kwon et al. (29)	Estudio Clínico	Ratones	Nanopartículas de Terapia génica por vector soluble (PVAX) aumentan significativamente la expresión de factores angiogénicos, como VEGF y PECAM-1, mejorando la circulación sanguínea en tejidos isquémicos. Las nanopartículas PVAX demuestran excelente biocompatibilidad en tejidos musculares, promoviendo la angiogénesis y la reparación muscular. Su actividad antioxidante y antiinflamatoria las posiciona como terapéuticamente prometedoras para enfermedades isquémicas como la EAP.
Estrategias Antioxidantes. Knowles et al. (27)	Revisión	-	El estrés oxidativo desencadenado por la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) contribuye al inicio y progresión de la EAP. Las nanopartículas que abordan el estrés oxidativo presentan un potencial terapéutico significativo, ya que reducen el daño oxidativo inducido por ROS en las fibras musculares, proporcionando una estrategia prometedora para tratar la EAP.

Estrategias de Angiogénesis. Gospodarowicz et al. (28)	Revisión	-	La angiogénesis terapéutica, mediante inductores de angiogénesis o factores de crecimiento, emerge como una estrategia prometedora para restablecer el flujo sanguíneo. Es especialmente relevante para pacientes con EAP que presentan isquemia crítica en las extremidades y no son candidatos para intervenciones quirúrgicas.
--	----------	---	---

Elaborado por: Carrión K, Ochoa A.

Tabla 3: “Papel de los Factores de crecimiento en la promoción de la regeneración vascular”

Factor de Crecimiento	Mecanismo de Acción	Evidencia Previa	Resultados de la Revisión (Gorenoi V., 2015)
VEGF (Isoformas A a E)	Estimula la angiogénesis; afecta el crecimiento celular.	Importante en la promoción de la angiogénesis en EAP.	Uso de VEGF no respaldado para prevenir muertes o amputaciones mayores, ni para mejorar la capacidad de caminar. Efectos positivos en medidas hemodinámicas y reducción de la tasa de amputaciones.
PLGF (Isoformas 1 y 2)	Implicado en el desarrollo vascular; promueve la angiogénesis.	Relevante en la promoción de la angiogénesis en personas con EAP.	-
FGF (Isoformas 1 a 23)	Estimula la angiogénesis y el crecimiento celular.	Papel esencial en la regulación de procesos celulares en EAP.	Uso de FGF no respaldado para prevenir muertes o amputaciones mayores, ni para mejorar la capacidad de caminar. Efectos positivos en medidas hemodinámicas y reducción de la tasa de amputaciones.
HGF (Isoformas NK1 y NK2)	Estimula el crecimiento celular y la angiogénesis.	Contribuye a la regulación de procesos celulares en EAP.	Uso de HGF no respaldado para prevenir muertes o amputaciones mayores, ni para mejorar la capacidad de caminar. Efectos positivos en medidas hemodinámicas y reducción de la tasa de amputaciones.

PDGF (Isoformas A a D)	Regula el crecimiento y la división celular.	Importante en la formación y crecimiento de nuevos vasos.	Uso de PDGF no respaldado para prevenir muertes o amputaciones mayores, ni para mejorar la capacidad de caminar. Efectos positivos en medidas hemodinámicas y reducción de la tasa de amputaciones.
Angiopoyetina (Isoformas 1 a 4)	Participa en la regulación de la angiogénesis.	Contribuye a la formación de nuevos vasos sanguíneos.	-
Eritropoyetina (EPO)	Funciona en la regulación de la angiogénesis.	Implicada en la mejora de los síntomas y la reducción del riesgo de amputación.	-

Elaborado por: Carrión K, Ochoa A.

1.6. DISCUSIÓN

La revisión de estudios centrados en el uso de células mononucleares autólogas en la enfermedad arterial periférica (EAP) revela resultados prometedores. Diversos ensayos clínicos, como los de Feito et al. (16) y Artaza et al. (20) indican mejoras significativas en pacientes con diferentes estadios de la escala Fontaine. Este evidente impacto positivo se manifiesta no solo en la reducción de la claudicación sino también en medidas objetivas como la distancia de claudicación y las presiones del miembro afectado. Además, el estudio de Hernandez et al. (21) resalta la aplicabilidad de células mononucleares de sangre periférica, mostrando mejoras sustanciales en la distancia recorrida sin claudicación y en el índice tobillo-brazo.

La terapia génica guiada por nanopartículas emerge como una estrategia innovadora para la regeneración vascular en la EAP. El estudio de Karin Albrecht et al. (26) demuestra la eficacia de las nanopartículas CS-TGA-MNA en la restauración rápida del flujo sanguíneo en modelos de ratón con isquemia en las extremidades. La capacidad de estas nanopartículas para inducir angiogénesis, arteriogénesis y vasculogénesis presenta una alternativa valiosa en comparación con enfoques convencionales. Además, la actividad antioxidante y antiinflamatoria inherente de estas nanopartículas, como se evidencia en estudios de Byeongsu-kwon et al. (29), las posiciona como agentes terapéuticos prometedores para tratar enfermedades isquémicas, como la EAP.

La evaluación de diversos factores de crecimiento en la EAP revela su papel esencial en la regulación de procesos celulares y la promoción de la angiogénesis terapéutica. Aunque estudios anteriores sugieren que el uso de factores de crecimiento como FGF, HGF o VEGF no está respaldado para prevenir muertes o amputaciones mayores, sí señalan efectos positivos en medidas hemodinámicas y reducción de la tasa de amputaciones. Esto destaca la complejidad de la respuesta a estas terapias y la necesidad de considerar enfoques personalizados basados en las características específicas de los pacientes (25-27).

La combinación de estos enfoques, células mononucleares autólogas, terapia génica por nanopartículas y factores de crecimiento, ofrece una perspectiva emocionante para la gestión integral de la EAP. La capacidad de las células mononucleares para mejorar la vascularización se combina con las propiedades de las nanopartículas en la restauración rápida del flujo sanguíneo. Los factores de crecimiento, aunque presentan desafíos en

términos de respaldo generalizado, aún muestran beneficios en medidas hemodinámicas. La clave radica en diseñar terapias personalizadas que optimicen la sinergia entre estos enfoques, considerando las características únicas de cada paciente y la complejidad de la EAP en diferentes estadios (29).

Es esencial reconocer las limitaciones inherentes a los distintos estudios revisados, como la variabilidad en los diseños experimentales y la necesidad de más evidencia clínica robusta. La heterogeneidad de la EAP en términos de severidad y presentación clínica también subraya la importancia de enfoques personalizados. Futuras investigaciones deben abordar específicamente cómo optimizar la combinación de estas intervenciones, considerando la variabilidad de los pacientes y los desafíos únicos que presenta la EAP (8).

1.7. CONCLUSIÓN

El presente trabajo pudo recopilar información en la que se determinó que las nuevas medidas terapéuticas por distintas vías incluyendo células mononucleares autólogas, factores de crecimiento, terapias génicas guiadas por nanopartículas y células madre son alternativas seguras en las que se ha demostrado procesos moleculares óptimos como la regeneración celular, restauración circulatoria y angiogénesis, lo que nos promete futuros tratamientos conservadores y una brecha a la instauración cada vez más de medicina molecular como tratamiento a la isquemia periférica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arias Rodríguez FD, Benalcázar Domínguez SA, Bustamante Sandoval BR, Esparza Portilla JI, López Andrango AE, Maza Zambrano GT, et al. Diagnosis and treatment of peripheral vascular disease. Literature review. *Angiologia* [Internet]. 2022; Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/angiologia/v74n6/0003-3170-angiologia-74-06-292.pdf>
2. Rosa Hernández Díaz A, Acosta Díaz L, Lidia A, Rojas H, Moreira Martínez MM, Rodríguez López M. Behavior of non-traumatic lower limb amputations during 2019- 2020 [Internet]. *Medigraphic.com.* Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pinar/rcm-2021/rcm213n.pdf>
3. Forster R, Liew A, Bhattacharya V, Shaw J, Stansby G. Gene therapy for peripheral arterial disease(Review) [Internet]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012058.pub2/epdf/full>
4. Bonaca MP, Hamburg NM, Creager MA. Contemporary medical management of peripheral artery disease. *Circ Res* [Internet]. 2021;128(12):1868–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318258>
5. Brunton S, Anderson J, Vacalis S. Updates in the Management of Peripheral Arterial Disease: Focus on Reduction of Atherothrombotic Risk. *Supplement to The Journal of Family Practice* 2021;70(8).
6. Conte S, Vale P. Peripheral Arterial Disease. *Heart, Lung and Circulation* 2017;27(4):427-32.
7. Olin JW, Sealove BA. Enfermedad de las arterias periféricas: conocimientos actuales sobre la enfermedad y su diagnóstico y tratamiento. *Mayo Clin Proc.* julio de 2010; 85 (7):678-92.
8. Varu VN, Hogg ME, Kibbe MR. Isquemia crítica de miembros. *J Vasc Surg.* enero de 2010
9. Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu Y, et al. Prevalencia, carga y factores de riesgo globales y regionales de la aterosclerosis carotídea: una revisión sistemática, metanálisis y estudio de modelado . *Lancet Glob Salud* . 2020; 8 : e721–e729.
10. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparación de estimaciones globales de prevalencia y factores de riesgo de enfermedad arterial periférica en 2000 y 2010: una revisión y análisis sistemáticos . *Lanceta* . 2013; 382 : 1329-1340.

11. Hennion DR, Siano KA. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica. *Soy un médico familiar*. 01 de septiembre de 2013; 88 (5):306-10.
12. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, Howard BV. Relación del índice braquial del tobillo alto y bajo con la mortalidad por todas las causas y por enfermedades cardiovasculares: el estudio Strong Heart. *Circulación*. 17 de febrero de 2004; 109 (6):733-9.
13. Olin JW, Sealove BA. Enfermedad de las arterias periféricas: conocimientos actuales sobre la enfermedad y su diagnóstico y tratamiento. *Mayo Clin Proc*. julio de 2010; 85 (7):678-92.
14. Olin JW, Kaufman JA, Bluemke DA, Bonow RO, Gerhard MD, Jaff MR, Rubin GD, Hall W., American Heart Association. Conferencia sobre Enfermedad Vascul Aterosclerótica: Grupo de Redacción IV: Imagenología. *Circulación*. 01 de junio de 2004; 109 (21): 2626-33.
15. Criqui M, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research Compendium on Peripheral Artery Disease 2015*;116(9).
16. Feito Castex Teresita Regina, Arce González Manuel Antonio, Medina LLamosa Pedro Didier, Bustillo Santandreu María de Jesús, García Seco Felicia Vegoña, Perurena LLamosa Conrado. Caracterización de los pacientes con enfermedad arterial periférica, tratados con células mononucleares autólogas. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc* [Internet]. 2020 Ago; 21(2): e91. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372020000200006&lng=es.
17. Arango-Rodríguez ML, Mateus LC, Sossa CL, Becerra-Bayona SM, Solarte-David VA, Ochoa Vera ME, Viviescas LTG, Berrio AMV, Serrano SE, Vargas O, Isla AC, Benitez A, Rangel G. A novel therapeutic management for diabetes patients with chronic limb-threatening ischemia: comparison of autologous bone marrow mononuclear cells versus allogenic Wharton jelly-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2023 Aug 25;14(1):221. doi: 10.1186/s13287-023-03427-z. PMID: 37626416; PMCID: PMC10464344.
18. Gamaliel Benítez A. Medicina regenerativa y terapia celular. *Rev Mex Med Tran*. 2011 May-Ago [acceso 11/04/2017];4(2):70-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/transfusional/mt-2011/mt112g.pdf>
19. Han KH, Kim AK, Kim DI. Therapeutic potential of human mesenchymal stem cells for treating ischemic limb diseases. *Int J Stem Cells*. 2016 Nov [acceso 14/02/2018];9(2):163-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5155711/>

20. Artaza H, García S, Hernández P, Fernández N, González AI, González T, et al. Implante de plaquetas en pacientes con insuficiencia arterial crónica de los miembros inferiores, estadio IIb. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2011 [acceso 20/05/2017];27(4). Disponible en: <https://www.reiq.es/numeros-revistas-hanckJAsdi86/REIQ%2010.4.2007.pdf> [Links]
21. Hernández Ramírez P, Artaza Sáenz H, Aparicio Suárez JL, Cruz Tamayo F, Díaz Díaz AJ, Fernández Delgado N, et al. Impacto de la medicina regenerativa en angiología. Experiencia cubana. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2017 Jun [acceso 14/02/2018];18(1):3-18. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372017000100002 [Links]
22. R. Kirchmair, R. Gander, M. Egger, A. Hanley, M. Silver, A. Ritsch, et al., The neuropeptide secretoneurin acts as a direct angiogenic cytokine in vitro and in vivo, *Circ.* 109 (2004) 777-783.
23. R. Kirchmair, M. Egger, D.H. Walter, W. Eisterer, A. Niederwanger, E. Woell, et al., Secretoneurin, an angiogenic neuropeptide, induces postnatal vasculogenesis, *Circ.* 110 (9) (2004) 1121-1127
24. W. Schgoer, M. Theurl, J. Jeschke, A.G. Beer, K. Albrecht, R. Gander, Gene therapy with the angiogenic cytokine secretoneurin induces therapeutic angiogenesis by a nitric oxide-dependent mechanism, *Circ. Res.* 105 (10) (2009) 994-1002.
25. W. Schgoer, M. Theurl, K. Albrecht-Schgoer, V. Jonach, B. Koller, D. Lener, W.M. Franz, R. Kirchmair, Secretoneurin gene therapy improves blood flow in an ischemia model in type 1 diabetic mice by enhancing therapeutic neovascularization, *PLoS One* 8 (9) (2013), e74029.
26. Albrecht-Schgoer K, Barthelmes J, Schgoer W, Theurl M, Nardin I, Lener D, et al. Nanoparticulate delivery system for a secretoneurin derivative induces angiogenesis in a hind limb ischemia model. *J Control Release* [Internet]. 2017;250:1–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.02.004>
27. R.G. Knowles, S. Moncada, Nitric oxide synthases in mammals, *Biochem. J.* 298 (2) (1994) 249–258.
28. D. Gospodarowicz, Expression and control of vascular endothelial cells: proliferation and differentiation by fibroblast growth factors, *J. Invest. Dermatol.* 93 (Suppl. 2). (1989) 39S–47S.
29. Kwon B, Kang C, Kim J, Yoo D, Cho B-R, Kang PM, et al. H₂O₂-responsive antioxidant polymeric nanoparticles as therapeutic agents for peripheral arterial disease. *Int J Pharm* [Internet]. 2016;511(2):1022–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.08.014>

30. Cho B-R, Ryu DR, Lee K-S, Lee D-K, Bae S, Kang DG, et al. p-Hydroxybenzyl alcohol-containing biodegradable nanoparticle improves functional blood flow through angiogenesis in a mouse model of hindlimb ischemia. *Biomaterials* [Internet]. 2015;53:679–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.02.107>
31. Gorenai V, Brehm MU, Koch A, Hagen A. Growth factors for angiogenesis in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;6(6):CD011741. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011741.pub2/epdf/ful>

GLOSARIO

1. Angiogénesis: formación de vasos sanguíneos nuevos. Este proceso consiste en lamigración, crecimiento y diferenciación de células endoteliales, las cuales recubren las paredes internas de los vasos sanguíneos.
2. Arteriogénesis: respuesta adaptativa a la oclusión transitoria y repetitiva de la arteria coronaria, como ocurre en la arteria coronaria estable.
3. bFGF: Factor de crecimiento de fibroblastos básico
4. EAP: Enfermedad vascular periférica
5. Factores de Crecimiento: Sustancia producida por el cuerpo que regula la división celular y la supervivencia celular. Algunos factores de crecimiento se producen también en el laboratorio y se usan en la terapia biológica.
6. LDL: Lipoproteínas de baja densidad
7. ITB: Índice tobillo brazo
8. Isquemia: Detención o disminución de la circulación de sangre a través de las arterias de una determinada zona, que comporta un estado de sufrimiento celular por falta de oxígeno y materias nutritivas en la parte afectada.
9. NOS: Enzima Óxido Nítrico Sintasa
10. PVAX: Terapia génica por vector soluble
11. ROS: Especies reactivas de oxígeno
12. SN: Secretoneurina
13. Transluminal: Que implica el paso de un catéter inflable a lo largo de la luz de un vaso sanguíneo.
14. Vasculogénesis: proceso de formación de los vasos sanguíneos a partir de

células endoteliales progenitoras (angioblastos), las cuales migran y se fusionan con otras células endoteliales progenitoras y se diferencian en células endoteliales mientras forman nuevos vasos.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Karen Dayanara Carrión Jaramillo portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º 0704410695. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “Actualización en el manejo de la enfermedad arterial periférica: Una revisión bibliográfica” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 04 marzo 2024

F:

Karen Dayanara Carrión Jaramillo

C.I. 0704410695